

## Vorträge.

### 189. O. Schultzen und M. Nencki: Ueber die Vorstufen des Harnstoffs im Organismus.

(Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der Anatomie zu Berlin.)

Es ist lange bekannt, dass weitaus der größte Theil des Stickstoffs, welcher dem Organismus durch die Nahrung zugeführt wird, denselben in Form von Harnstoff verlässt. Ueber die Art und Weise jedoch, wie diese Umwandlung der Albuminate geschieht, sind die Ansichten der Physiologen und Chemiker noch sehr getheilt und unsicher. Das Auftreten grosser Mengen von Harnsäure im Harn gewisser Thierklassen, diente Manchen als Stütze für die Ansicht, dass dieser Körper eines der hauptsächlichsten Durchgangsprodukte bei der Bildung des Harnstoffs sei, zumal aus demselben bei Behandlung mit oxydirenden Agentien leicht Harnstoff erhalten werden kann. Andere nehmen an, dass der Stickstoff des Eiweisses bei der Oxydation im Organismus direct in Form von Harnstoff abgespalten werde. Auf diese Ansichten hin sind Versuche gemacht worden, durch Oxydationsmittel oder Einwirkung anderer Agentien aus den Eiweisskörpern direct Harnstoff darzustellen, und Béchamp hat sogar wiederholt die später als unrichtig erwiesene Behauptung aufgestellt, dass ihm dieses durch Anwendung von Kaliumpermanganat gelungen sei.

Bei den zahlreichen Arbeiten über die Eiweisskörper, welche von Liebig's Schülern angestellt wurden, waren die Resultate trotz wechselnder Bedingungen stets dieselben. Es wurden bei Einwirkung von Säuren und Alkalien als stickstoffhaltige Zersetzungsprodukte im Wesentlichen Ammoniak und Amidosäuren der fetten und aromatischen Reihe erhalten (Glycocoll, Leucin, Tyrosin), durch Einwirkung von Oxydationsmitteln (Kaliumbichromat und Schwefelsäure), hauptsächlich Ammoniak, Benzoësäure, Benzaldehyd und Aldehyde der Fettsäuren. Liebig nimmt im letzteren Falle an, dass durch die concentrirte Säure zunächst Spaltung im obigen Sinne und eine Oxydation der Spaltungsprodukte stattgefunden habe. Ausserdem haben in neuerer Zeit Ritthausen und Kreuzler Asparaginsäure und Glutaminsäure unter den Zersetzungsprodukten der Eiweisskörper aufgefunden.

Auch unter Einwirkung eines der thierischen Fermente, des Pancreassaftes, zerfallen die Eiweisskörper, wie Kühne gefunden, schon bei Körpertemperatur und in sehr kurzer Zeit in dem oben angedeuteten Sinne.

Es ist auffallend, dass bisher keine eingehenden Untersuchungen über das Verhalten dieser Spaltungsprodukte im Thierkörper angestellt worden sind, ja dass sogar Niemand es ausgesprochen hat, es

möchten diese Substanzen möglicherweise die natürlichen Zwischenglieder zwischen Eiweiss und Harnstoff bilden. Dieses hat vielleicht darin seinen Grund, dass es vom chemischen Standpunkte aus Schwierigkeiten hat, nähere Beziehungen zwischen Harnstoff und diesen Körpern zu ermitteln.

Es liegen eine Reihe von Thatsachen vor, welche nur so gedeutet werden können, dass im lebenden Organismus unter normalen Verhältnissen Leucin und Tyrosin auftreten. So findet man in Transsudaten aus dem Blute, z. B. bei Brust- oder Bauchwassersucht, wenig Leucin und Tyrosin neben Harnstoff; es ist demnach, da chemische Umsetzungen in solchen Flüssigkeiten nicht wahrscheinlich sind, anzunehmen, dass diese Körper vorher im Blute präexistirten.

So findet sich im Eiter, wo ein reichlicher Zerfall von Albuminaten ohne nachweisliche Oxydation vor sich geht, sehr viel Leucin und Tyrosin, keine Spur von Harnstoff.

Man findet ferner bei gewissen Krankheiten, deren Wesen in einer fast vollkommen aufgehobenen Oxydationskraft des Organismus beruht, wie die Phosphorvergiftung und die akute Leberatrophie, im Harn ausserordentlich reichliche Quantitäten von Leucin und Tyrosin; unter solchen Verhältnissen fehlt der Harnstoff im Harn vollständig, während die leicht oxydirbare, in der Norm der Verbrennung anheimfallende Fleischmilchsäure in bedeutender Quantität erscheint.

Alle diese Thatsachen schienen uns darauf hinzudeuten, dass wohl die Amidosäuren der Fettreihe theilweise die bisher unbekanntes Uebergangsglieder zwischen Eiweiss und Harnstoff sein möchten, und dass nur die rasche Umwandlung derselben zu Harnstoff, sie der directen Beobachtung bisher entzogen hat.

Wie leicht in organischen Flüssigkeiten kleine Mengen solcher Körper übersehen werden, geht daraus hervor, dass bis vor wenigen Jahren die Existenz des Harnstoffs im Blute geaugnet wurde. —

Die obigen Betrachtungen veranlassten uns diese so wichtige Frage einer experimentellen Prüfung zu unterwerfen. — Wir suchten zunächst das Verhalten des Leucins und Glycocolls im Organismus zu ermitteln; da jedoch die Beschaffung grösserer Mengen dieser Substanzen viel Zeit in Anspruch nahm, machten wir zunächst einen Versuch mit Acetamid, indem wir voraussetzten, dass dieser Körper ein ähnliches Verhalten zeigen möchte, wie die Amidosäuren.

Die Grundlage, auf welcher die Beweiskraft derartiger Versuche basirt, ist die von Voit ermittelte Thatsache, dass Thiere durch längere Darreichung von gleichmässig zusammengesetzter Nahrung auf eine sehr constante Harnstoffausscheidung gebracht werden können.

Zu den Versuchen wurden ausschliesslich Hunde benutzt, welche abgerichtet waren, den Urin zu bestimmten Tageszeiten, Morgens und Abends in ein untergehaltenes Glas zu entleeren, so dass kein Tropfen

verloren ging. Um die Resultate unserer Fütterung recht prägnant zu machen, wurden die Hunde, welche im Durchschnitt ein Gewicht von 7—9 Kilogr. hatten, mit möglichst stickstoffarmer Nahrung gefüttert. Bei Darreichung von 150 Grm. Brod, 25 Milch und 200 Wasser sinkt der Harnstoffgehalt des Harns in wenigen Tagen auf 4—5 Grm. in 24 Stunden und kann 10—12 Tage sehr constant, ohne dass die Thiere wesentlich leiden, auf diesem Minimum erhalten werden. Die Tagesschwankungen betragen bei sorgfältiger und regelmässiger Verabreichung der Nahrung nicht über 0,5 Grm. und selbst diese gleichen sich, wenn man den Durchschnitt von mehreren Tagen nimmt, fast vollkommen wieder aus.

Zu den vorliegenden Versuchen wurden die Thiere stets auf diesen Ernährungszustand gebracht und dann mit so viel von der angeführten Substanz gefüttert, dass die dem Stickstoffgehalt derselben entsprechende eventuelle Harnstoffvermehrung mehr wie das Doppelte der Normalquantität betragen musste.

#### I. Versuch. Acetamid.

Einem Hunde, dessen tägliche Harnstoffausscheidung zwischen 4 und 5 Grm. betrug, wurden an zwei auf einander folgenden Tagen je 15 Grm. Acetamid verabreicht, welche derselbe ohne Widerwillen mit seiner übrigen Nahrung verzehrte.

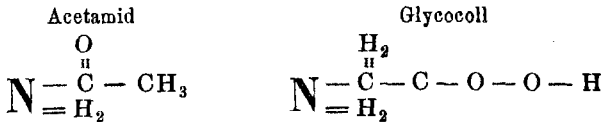
Bei der Titirung des Harns nach Liebig wurde genau eine Vermehrung des Harnstoffs gefunden, welche dem Stickstoffgehalt des Acetamids entsprach, so dass wir anfangs glaubten, das Acetamid würde im Organismus zu Harnstoff oxydirt. Im weiteren Verlaufe der Untersuchung stellte es sich jedoch heraus, dass die Liebig'sche Tritirirermethode in diesem Falle vollkommen unbrauchbar zur Bestimmung der Harnstoffmenge war, da auch das unveränderte Acetamid, so wie etwa entstandenes Ammoniak von der Quecksilberlösung im Verhältniss zu ihrem Stickstoff so viel binden, wie der Harnstoff. Nach einer Reihe fehlgeschlagener Versuche, um zum Ziele zu gelangen, fanden wir, dass die einzigen, für unsere Zwecke brauchbaren und exacten Methoden die von Bunsen angegebene (Erhitzen einer abgewogenen Menge Harn mit ammoniakalischer Chlorbaryumlösung und Wägung des gebildeten kohlen-sauren Baryums) und die directe Darstellung des Harnstoffs waren. Ausserdem wurde von jedem Harn eine Bestimmung des Gesamtstickstoffs durch Verbrennung mit Natronkalk gemacht, um zu erfahren, ob ein Theil des Stickstoffs in anderer Form wie als Harnstoff ausgeschieden werde. Gleichzeitig wurde auch der jedesmalige Ammoniakgehalt des Harns nach der Methode von Schlösing und Neubauer bestimmt.

An der Hand dieser Methoden kamen wir zu dem Resultate, dass das Acetamid den Körper unverändert passirt und in Zeit von 48 Stunden nach der Einnahme vollständig im Harn wieder erscheint. Eine

Zersetzung in Essigsäure und Ammoniak hatte auffallender Weise in der alkalischen Blutbahn nicht stattgefunden. Wir schliessen dieses daraus, dass der Ammoniakgehalt des Harns nicht vermehrt, und dass nach Versetzen mit Schwefelsäure an Aether keine Essigsäure abgegeben wurde. Wurde dagegen der Harn mit verdünnter Schwefelsäure destillirt, so ging eine dem zugeführten Acetamid nahezu entsprechende Menge Essigsäure in das Destillat über. Ausserdem entsprach die Differenz zwischen dem Stickstoff des Harnstoffs und dem direct gefundenen Gesamtstickstoff nahezu dem zugeführten Acetamid.

## II. Versuch mit Glycocoll.

Nach dem eben angegebenen Resultat mit Acetamid war von vornherein nicht zu übersehen, wie das Glycocoll sich verhalten würde, da die Constitution desselben eine andere ist.



Der Versuch lehrte, dass nach Fütterung mit Glycocoll genau eine dem Stickstoffgehalte desselben entsprechende Menge Harnstoff im Harn erscheint, wie aus folgender Tabelle hervorgeht.

Datum	Harnmenge in 24 Stdn.	Spec. Gewicht	Harnstoff in %	Harnstoff in 24 Stdn.	N aus dem Harnst. berechnet	N direct gefunden	Differenz	NH <sub>3</sub> in 24 Stdn.	Fütterung
23.8.69	343	1,0113	1,22	4,18					
24.	360	1,0109	1,1	3,96				0,2034	
25.	302	1,0103	1,24	3,78				0,2730	15,0 } Glycocoll
26.	250	1,0168	2,81	7,14	3,33	3,42	0,11	0,1977	
27.	345	1,0148	2,78	9,73	4,32	5,22	1,12	0,3703	
28.	265	1,0118	1,87	5,01	2,31	2,33	0,02	0,2435	
29.	332	1,0093	1,13	3,78	1,85	1,76	-0,19	0,2626	

In den drei der Glycocollfütterung entsprechenden Tagen wurde demnach ein Ueberschuss von 10—11 Grm. Harnstoff entleert. Das zugeführte Glycocoll entspricht 11,97 Harnstoff; die Differenz liegt demnach innerhalb der unvermeidlichen Fehlergrenzen.

Die sich vollständig deckenden Zahlen zwischen dem Stickstoff der zugeführten Substanz und dem des ausgeschiedenen Harnstoffs beweisen zur Genüge, dass das Glycocoll wirklich die Umwandlung zu Harnstoff im Organismus erleidet.

Auf den höchst unwahrscheinlichen und gesuchten Einwand hin, dass das Glycocoll möglicher Weise den Organismus zu einer Harnstoffproduction anrege, in ähnlicher Weise wie Injectionen von fiebererregenden Substanzen z. B. Muskeljauche, Eiter etc., versuchten wir

statt des Glycocolls ein substituirtes Glycocoll zu geben; ein darnach im Harn erscheinender substituirter Harnstoff musste den directen Beweis für die Umwandlung des Glycocolls in Harnstoff abgeben.

Wir wählten zu diesem Versuche das Phenylglycocoll, einmal, weil dasselbe durch Einwirkung von Monochloressigsäure auf Anilin relativ leicht darstellbar ist und dann, weil der eventuell sich bildende Diphenylharnstoff leicht aus dem Harn zu isoliren sein musste. Die Wahl des Präparats war in sofern sehr unglücklich, als dieser Körper sehr giftig ist und die Thiere schon nach kleinen Dosen sehr bald starben. Aus den geringen Mengen Harn, welche wir in der Harnblase von mit Phenylglycocoll vergifteten Thieren fanden, gelang es, eine kleine Menge eines in Aether und Weingeist ziemlich leicht, in Wasser schwer löslichen neutralen Körpers darzustellen, welcher möglicherweise der erwartete Diphenylharnstoff sein konnte, dessen spärliche Menge jedoch eine genauere Untersuchung vereitelte. Wir sind gegenwärtig mit der Darstellung von Naphtylglycocoll und Aethylglycocoll beschäftigt, um mit diesen wahrscheinlich unschädlichen Körpern den Versuch in dieser Richtung zu wiederholen.

### III. Versuch mit Leucin.

Nach Analogie des Glycocolls war zu erwarten, dass auch das Leucin sich im Organismus zu Harnstoff umwandeln würde.

Der Versuch hat diese Annahme bestätigt, wie folgende Tabelle ergibt.

Datum	Harnmenge in 24 Stdn.	Specifisches Gewicht	Harnstoff %	Harnstoff in 24 Stdn.	Ammoniak in 24 Stdn.	Fütterung
4. 10. 69	324	1,0125	1,58	5,18	0,2387	10,0 Leucin 30,0 Leucin
5.	327	1,0107	1,24	4,09	0,2423	
6.	406	1,0142	1,65	6,78	0,2208	
7.	430	1,0174	2,12	9,26	0,4678	
8.	320	1,0130	1,36	4,40	0,2611	
9.	294	1,0133	1,58	4,70		

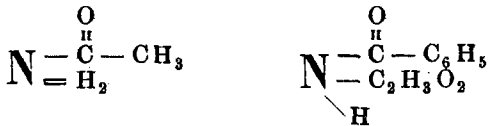
An den beiden der Leucinfütterung entsprechenden Tagen wurden demnach ca. 8,0 Grm. überschüssigen Harnstoffs gefunden, während dem zugeführten Leucin 9,28 entsprachen. Der geringe Ausfall erklärt sich daraus, dass das gefütterte Leucin nicht absolut trocken war.

Es ist somit als erwiesen zu betrachten, dass Leucin und Glycocoll, selbst in grösseren Mengen auf einmal dem Organismus einverleibt, in Form von Harnstoff ausgeschieden werden.

Da diese Substanzen nur ein Stickstoffatom im Molekül enthalten, der Harnstoff dagegen zwei, so muss natürlich der Bildung des

Harnstoffs aus diesen Körpern eine Synthese vorausgehen. Weiteres über diesen Vorgang vorläufig auszusagen, würde aber nur die Bedeutung einer unerwiesenen Hypothese haben.

Nicht ohne Interesse ist der Unterschied im Verhalten des Acetamids und der Amidosäuren. Es scheint, als ob die nahe Lage des Sauerstoffs am Stickstoff im Molekül des Acetamids demselben seine Beständigkeit im Thierkörper verleiht, wenigstens wird auch ein analog zusammengesetzter Körper, die Hippursäure, im Organismus nicht verändert.



Es blieb nun noch übrig nachzuweisen, dass diese hier besprochenen künstlich erzeugten Vorgänge dem Organismus natürlich und gesetzmässig zukommen.

Ein Weg hierzu wäre der, auf irgend eine Weise einen von diesen Körpern im Organismus zu binden und ihn so unverändert auszuführen, zugleich aber nachzuweisen, dass der Stickstoff, welcher auf diese Weise ausgeführt wird, einen entsprechenden Ausfall in der Harnstoffmenge bewirkt. Einen Körper, durch welchen man dieses erreichen kann, besitzen wir in der That in der Benzoëssäure, welche bekanntlich im Organismus Glycocoll bindet und in Gestalt von Hippursäure ausführt. Die interessanten Beziehungen, welche aus den in dieser Richtung angestellten Versuchen resultiren, werden wir demnächst zum Gegenstande einer weiteren Mittheilung machen.

---

**190. O. Liebreich: Antidot bei Strychnin-Vergiftungen.**

wird demnächst erscheinen.

---

**191. A. Oppenheim: Ueber Jod-Brom-Quecksilber.**

Die Jodverbindungen von Alkoholradicalen wirken auf zweifach Chlorquecksilber und auf Bibromquecksilber in ungleicher Weise ein. Während im ersteren Fall neben den entsprechenden organischen Chloriden sofort rothes Quecksilberjodid entsteht, scheint, wenn organische Jodide mit Bibromquecksilber in alkoholischer Lösung gemengt werden, keine Wirkung einzutreten. Erst allmählig fallen einige